

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

Дипломна робота
на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: **«Синтез оксимів триптантринів, отриманих шляхом конденсації ізатинів та ізатових ангідридів»**
«Synthesis of tryptanthrin oximes obtained by condensation between isatins and isatoic anhydrides»

Виконав: студент очної форми навчання
спеціальності 102 «Хімія»

Чекал Степан Іванович

Керівник: д. х. н., проф. Анікін В.Ф. _____
(підпис)

Науковий консультант: к. х. н. Карпенко О. С. _____
(підпис)

Рецензент: д. х. н., проф. Кокшарова Т.В. _____
(підпис)

Рекомендовано до захисту: Захищено на засіданні екзаменаційної комісії
Протокол засідання кафедри протокол № ___ від «___» _____ 2021 р.
№ 4 від 07 грудня 2021 р. Оцінка _____/_____/_____
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

Голова екзаменаційної комісії

(підпис)

(підпис)

д. х. н., проф. Ішков Ю.В.

РЕФЕРАТ

Дипломну роботу виконано у Фізико-хімічному інституті імені О. В. Богатського НАН України у відділі медичної хімії та присвячено синтезу оксимів триптантринів. Дані сполуки є логічним продовженням напрямку діяльності лабораторії.

У роботі досліджено та оптимізовано процес синтезу триптантринів та їхніх оксимів, будову сполук підтверджено за допомогою фізичних та фізико-хімічних методів дослідження (маспектрометрія, ВЕРХ/МС, ІЧ-спектроскопія, спектроскопії ЯМР ^1H , спектроскопія ЯМР ^{13}C , спектроскопія ЯМР ^{19}F), зіставлено дані біологічної активності отриманих сполук з їхньою будовою.

Ключові слова: синтез, оксими триптантринів, методи дослідження, біологічна активність.

Дипломна робота складається з: 50 стор. машинописного тексту, 7 рис., 12 табл., 51 використаного джерела літератури.

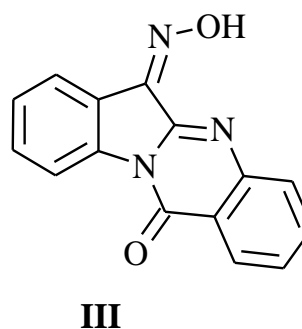
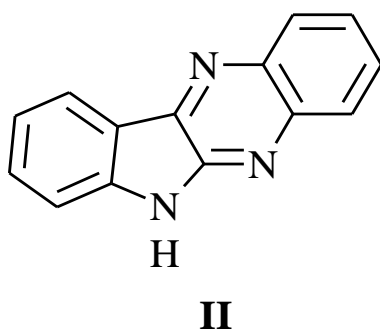
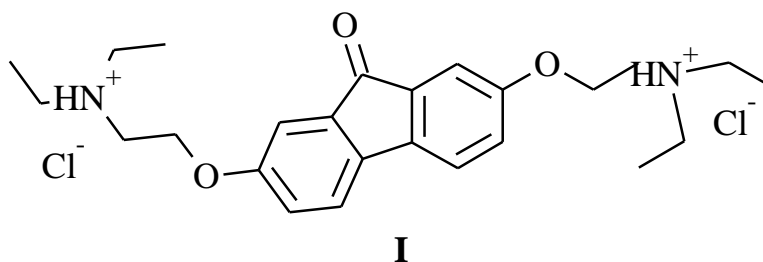
ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
1.1. Способи отримання триптантрину.....	5
1.2. Шляхи синтезу та властивості ізатину та ізатового ангідриду.....	10
1.3. Хімічні властивості триптантрину	14
1.4. Біологічні властивості триптантрину та його оксиму.....	16
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	20
2.1. Цільові об'єкти синтезу та досліджень	20
2.2. Методики синтезу.....	21
2.2.1. Синтез триптантринів	22
2.2.2. Синтез оксимів триптантринів	23
2.3. Результати синтезу	24
2.4. Підтвердження хімічної будови за допомогою фізичних та фізико-хімічних методів досліджень.....	26
2.4.1. Масспектрометричні дослідження	26
2.4.2. Дослідження методом ВЕРХ/МС.....	29
2.4.3. Дослідження за допомогою ІЧ-спектроскопії.....	33
2.4.4. Дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H	34
2.4.5. Дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР ^{13}C	38
2.4.6. Дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР ^{19}F	41
2.5. Дослідження біологічної активності синтезованих об'єктів.....	41
ВИСНОВКИ	44
ЛІТЕРАТУРА	45

ВСТУП

З моменту створення лабораторії цільовими об'єктами синтезу були похідні флуоренону, що виявляють антивірусну активність, найвідомішим представником серед яких є *2,7-біс-[2-(диетиламіно)етокси]флуорен-9-он дигідрохлорид (I)*, що являється діючою речовиною препарату «Аміксин»[1]. В останні роки напрямком діяльності лабораторії був направлений на синтез похідних індолхіноксаліну (II), що виявляють протизапальну активність[2].

Дана робота пов'язана з новим напрямком діяльності лабораторії. Її метою є проведення та оптимізація синтезу широкої вибірки похідних оксиму триптантрину (III) [3,4], що здатні проявляти протизапальну активність [5].



Досягнення поставленої мети потребувало виконання наступних завдань:

1. Синтез широкої вибірки триптантринів з різними замісниками у різних положеннях.
2. Синтез оксимів, відповідних синтезованим триптантринам.
3. Дослідження структури синтезованих сполук за допомогою фізичних та фізико-хімічних методів дослідження.
4. Зіставлення біологічної активності оксимів триптантринів з їхньою будовою.

ВИСНОВКИ

1. Здійснена та оптимізована процедура синтезу 19 триптантринів та їхніх оксимів, що мають різні замісники у різних положеннях.
2. Склад та будову синтезованих сполук підтверджено методами маспектрометрії, ВЕРХ/МС, ІЧ-спектроскопії, спектроскопії ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ЯМР ^{19}F .
3. Встановлено, що найбільшу активність серед досліджених оксимів триптантринів (окрім незаміщеного) відносно JNK3 серед вивчених мають оксими 8-хлор-, 8-метокси- та 8-фтортриптантринів, які при цьому не проявляють цитотоксичності.

Подальшим напрямком діяльності постає синтез розширеного спектру оксимів триптантринів, при цьому збільшуючи як і різноманіття замісників, так і їхнє положення, з метою отримати більш повну картину залежності «структура – біологічна активність».

ЛІТЕРАТУРА

1. Литвинова Л. «О синтезе 2,7 бис [2-(диэтиламино)этокси] флуоренона 9» / Л. Литвинова, А. Богатский, А. Грень, Г. Лемпарт // Доклады АН УССР - 1976. - №7.
2. Antonovych G. Dose-dependent IFN-stimulating and immunomodulating properties of 6H-Indolo[2,3-B]quinoxaline derivatives / G. Antonovych, N. Zholobak, S. Lyakhov, M. Shibinska, S. Andronati, N. Spivak // Mikrobiologichnyy zhurnal. – 2012. – V. 74, № 4 – p.79.
3. Чекал С. І. Синтез заміщених триптантринів та їхніх оксимів як потенційних інгібіторів JNK / С. І. Чекал, О.С. Карпенко // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В. П. Кухаря НАН України). – 16-20.09.2019.
4. Чекал С. І. Синтез асиметричних та псевдо-симетричних похідних триптантрину / С. І. Чекал, А. В. Радудик, О.С. Карпенко // Записки української науково-дослідницької асоціації. Секція «Всеукраїнський симпозиум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. В. Д. Орлова». – 19-25.09.2021 – с.120.
5. Schepetkin I. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors/I. Schepetkin, A. Khlebnikov, A. Potapov, A. Kovrizhina, V. Matveevskaya, M. Belyanin, M. Quinn// European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – V. 161. – pp. 179 – 191.
6. Friedländer P. Über ein Oxydationsprodukt des Indigblaus/ P. Friedländer, N. Roschdestwensky // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1915. – Bd. 48 – S. 1841– 1847.
7. Bergman J. The structure and properties of some indolic constituents in *Couroupita guianensis* aubl/J. Bergman, J. Lindstroem, U. Tilstam //Tetrahedron. – 1985. – V. 41, № 14 – pp. 2879 – 2881.

8. Зейде О. Действие хлорпиридина на антраниловую кислоту/О. Зейде, Г. Челинцев//Журнал общей химии. – 1937. – т. 7 – с.2813.
9. Lygin A. Ortho-Lithiophenyl Isocyanide: A Versatile Precursor for 3H-Quinazolin-4-ones and 3H-Quinazolin-4-thiones/A.V. Lygin, A. de Meijere//Organic Letters. – 2009. – V. 11, № 2. – pp. 389-392.
10. Moskovkina T. New Synthesis of 6,12-Dihydro-6,12-dioxoindolo[2,1-b]quinazoline (Tryptanthrine, Couropitine A)/Т. Moskovkina// Russian Journal of Organic Chemistry. – 1997. – V. 33, № 1 – pp. 125 – 126.
11. Batanero B. Electrosynthesis of tryptanthrin/B. Batanero, Fr. Barba //Tetrahedron Letters. – 2006. – V. 47. – pp. 8201 – 8203.
12. Jia F-Ch. Divergent Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones and Tryptanthrins Enabled by a tert-Butyl Hydroperoxide/K₃PO₄-Promoted Oxidative Cyclization of Isatins at Room Temperature/ F-Ch. Jia, Zh-W. Zhou, Ch. Xu, Y.-D. Wu, A.-X. Wu // Organic Letters. – 2016. – V. 18, № 12. – pp. 2942 – 2945.
13. Amara R. Conversion of isatins to tryptanthrins, heterocycles endowed with a myriad of bioactivities / R. Amara, H. Awad, D. Chaker, Gh. Bentabed-Ababsa, Fr. Lassagne, W. Erb, Fl. Chevallier, Th. Roisnel, V. Dorcet, Z. Fajloun, J. Vidal, Fl. Mongin// European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 2019, № 31-32. – pp. 5302 – 5312.
14. Ying S. Direct Access to Isoindolin-1-one Scaffolds by Copper-Catalyzed Divergent Cyclizations of 2-Formylbenzoxitrile and Diaryliodonium Salts / S. Ying, H. Lei, Z. Hao, T. Jingjing// Pat. CN107141296, Changzhou University, 2017.
15. Hong H. Synthesis of visible-light mediated tryptanthrin derivatives from isatin and isatoic anhydride under transition metal-free conditions/H. Hong, L. Hengxue, H. Ying, Y. Chaoguo // Org. Chem. Front. – 2018. – V.5 – pp. 51-54.
16. Moskovkina T. Synthesis of substituted tryptanthrins via oxidation of isatin and its derivatives/ T. Moskovkina, M. Denisenko, A. Kalinovskii, V. Stonik // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – V. 49, № 12 – pp. 1740 - 1743.
17. Tucker A. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives /A. Tucker, P. Grundt // Arkivoc. – 2012. – V. 1. – pp. 546-569.

18. Jahng K. One-pot synthesis of simple alkaloids: 2,3-polymethylene-4(3H)-quinazolinones, luotonin A, tryptanthrin, and rutaecarpine/K. Jahng, S. Kim, D. Kim, C. Seo, J. Son, S. Lee, E. Lee, Y. Jahng // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2008. – V. 56, № 4 – pp. 607 – 609.
19. Liang J. Synthesis of benzo-annulated tryptanthrins and their biological properties /J. Liang, S.-E. Park, Y. Jahng, Y. Kwon // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 41, № 16 – pp. 4962 – 4967.
20. Eguchi S. Short-step Synthesis of Rutecarpine and Tryptanthrin via Intramolecular Aza-wittig Reaction/ S. Eguchi, H. Takeuchi, Y. Matsushita // *Heterocycles*. – 1992. – V. 33– pp. 153– 156.
21. Kikumoto R. The reactions of oxindoles and isatin with nitrobenzyl chlorides: Formation of 2'-hydroxy-spiro[2H-indole-2,3'-3'H-indole]/ R. Kikumoto, T. Kobayashi // *Tetrahedron*. – 1966. – V. 22, № 10 – pp. 3337– 3343.
22. Bowman W. Radical reactions with 3H-quinazolin-4-ones: synthesis of deoxyvasicinone, mackinazolinone, luotonin A, rutaecarpine and tryptanthrin/W. Bowman, M. Elsegood, T. Stein, G. Weaver// *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2007. – V. 5, № 1 – pp. 103 – 113.
23. Erdmann O. Untersuchungen über den Indigo/ O. L. Erdmann// *Journal für Praktische Chemie*. – 1840. – Bd.19. – S. 321–362
24. Silva F.M. The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999/ J.F.M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto//*Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2001. –V.12, №3 – pp. 273-324.
25. Zi Y. Synthesis of isatins by I₂/TBHP mediated oxidation of indoles/ Y. Zi, Z.-J. Cai, S.-Y. Wang, S.-J. Ji//*Organic Letters*. – 2014. – V. 16. – pp. 3094-3097.
26. Wei W. Convenient and clean synthesis of isatins by metal-free oxidation of oxindoles//W.-T. Wei, W.-W. Ying, W.-M. Zhu, Y. Wu, Y.-L. Huang, Y.-Q. Cao, Y.-N. Wang, H. Liang// *Synlett*. – 2017. – V. 28. – pp. 2307-2310.
27. Ying W. Synthesis of indoline-2,3-diones by radical coupling of indolin-2-ones with tert-butyl hydroperoxide/ W.-W. Ying, W.-M. Zhu, H. Liang, W.-T. We// *Synlett*. – 2018. – V. 29. – pp. 215-218.

28. Ilangovan A. Direct amidation of 2'-aminoacetophenones using I2-TBHP: a unimolecular domino approach toward isatin and iodoisatin/ A. Ilangovan, G. Satish // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 79. – pp. 4984-4991.

29. Li J. Direct amidation of 2'-aminoacetophenones using I2-TBHP: a unimolecular domino approach toward isatin and iodoisatin/ J. Li, X. Cheng, X. Ma, G. Lv, Z. Zhan, M. Guan, Y. Wu // *Synlett*. – 2016. – V. 27. – pp. 2485-2488.

30. Yue Q. First Report on the synthesis of isatins via pyridinium chlorochromate catalyzed intramolecular cyclization reactions/ Q. Yue, Y. Wang, L. Hai, L. Guo, H. Yin, Y. Wu // *Synlett*. – 2016. – V. 27. – pp. 1292-1296.

31. Жунгиету Г. Изатин и его производные/ Г. Жунгиету, М. Рехтер – Изд. «ШТИНЦА», 1977.

32. Friedländer P. Zur Constitution der Anthranils/ P. Friedländer, S. Wleigel // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1883. – Bd. 16 – S. 2227.

33. Kappe T. Isatoic anhydrides and their uses in heterocyclic synthesis//T. Kappe, W. Stadlbauer//*Advances in heterocyclic synthesis*. – 1981. – V. 28. – pp. 127-182.

34. Pat. 4728673 United States. Process for the foaming of thermoplastics containing ester and/or carbonate groups/Hammer H., Kircher K., assignee Bayer Aktiengesellschaft, published 01 March 1988.

35. Sharma V. Novel indolo[2,1-b]quinazoline analogues as cytostatic agents: synthesis, biological evaluation and structure–activity relationship /V. Sharma, P. Prasanna, K. Adi Seshu, G. Sunil Kumar, B. Renuka, R. Laxman, C. Narasimhulu, P. Aravind Babu, R. Puranik, D. Subramanyam, A. Venkateswarlu, S. Rajagopal, K. B. S. Kumar, C. Rao, N. V. S. R. Mamidi, R. Ajaykumar, D. S. Deevi, R. Rajagopalan // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2002. – V. 12. – pp. 2303 – 2307.

36. Pat. 19950138707A1 World Intellectual Property Organization. Indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione antibacterial compounds and methods of use thereof/Baker W., Mitscher L., applicant Pathogenesis Corporation, published 26 May 1995.

37. Butler K. Cyclic amidines. Part XIV. Derivatives of 7H-5,6a,12-triazabenz[a]anthracene/K. Butler, M. Partridge, J. Waite// *The Journal of Chemical Society*. – 1960. – V. 27. – pp. 4970-4976.

38. Bergman J. Reduction and stereochemical studies through n.m.r. and X-ray techniques of indolo[2,1-b]quinazolines/J. Bergman, U. Tilstam, K.-W. Tornroos// *Journal of the Chemical Society, Perkin transactions*. – 1987. – V. 1. – p. 519.

39. Baiocchi L. Synthesis and antimicrobial activity of some new indolo[2,1-b]quinazolin-6(12H)ones//L. Baiocchi, M. Giannangeli, V. Rossi, V. Ambrogi, G. Grandolini, L. Perioli// *Farmaco*. – 1993. – V. 48, № 4. – pp. 487-501.

40. Pat. 4114990A1 Germany. TRYPTANTHINE DERIVATIVES/Guentner A., Seybold G., Wagenblast G., assignee BASF-SE, published 12 November 1992.

41. Song M. A comparison of the in vitro inhibitory effects of telephoric acid and SKF-525A on human cytochrome P450 activity/ M. Song, H. Do, O. Kwang Kwon, E. Yang, J.-S. Bae, T. Jeong, K. Song, S. Lee// *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2007. – V. 30. – p. 1991.

42. Honda G. Isolation of antifungal principle tryptanthrin, from *Strobilanthes cusia* O. Kuntze/G. Honda, M. Tabata// *Planta Medica*. – 1979. – V. 36. – pp. 85-86.

43. Bandekar P. Antimicrobial activity of tryptanthrins in *Escherichia coli*/ P.P. Bandekar, K.A. Roopnarine, V.J. Parekh, T.R. Mitchell, M.J. Novak, R.R. Sinden// *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 53. – pp. 3558-3565.

44. Mitscher L. Tuberculosis: A search for novel therapy starting with natural products / L.A. Mitscher, W.R. Baker // *Medicinal Research Reviews*. – 1998. – V. 18. – pp. 363-374.

45. Hashimoto T. Isolation and identification of anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Polygonum tinctorium* Lour / T. Hashimoto, H. Aga, H. Chaen, S. Fukuda, and M. Kurimoto // *The Journal of Natural Medicines (Tokyo)*. – 1999. – V. 53. – pp. 85-86.

46. Scovill J. Antitrypanosomal activities of tryptanthrins /J. Scovill, E. Blank, M. Konnick, E. Nenortas, T. Shapiro // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2002. – V. 46. – pp. 882-883.

47. Bhattacharjee A. Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-b]quinazolin-6,12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-D-QSAR CATALYST procedures/ A.K. Bhattacharjee, D.J. Skanchy, B. Jennings, T.H. Hudson, J.J. Brendle, K. Werbovetz// *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2002. – V. 10. – pp. 1979-1989.

48. Ma Y.-C. Thermal effects on the mass spectra of benzophenone oximes obtained by gas chromatography/electron ionization mass spectrometry/ Y.-C. Ma, B. Munson// *Organic Mass Spectrometry*. – 1991. – V. 26. – pp. 821-825.

49. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений: Пер. с англ./ К. Наканиси - М.:Мир., 1965.

50. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР: Пер. с англ./ Х. Гюнтер - М: Мир, 1984.

51. Roger S. A complete introduction to modern NMR spectrometry/Roger S. Macomber – John Willey & Sonc, inc, 1998.